

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию
Калистратовой Антонины Владимировны
«Синтез новых регуляторов роста растений антистрессового действия в ряду замещенных мочевин и карбаматов»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Совершенно очевидно, что в последнее время наблюдается устойчивая тенденция к созданию новых эффективных регуляторов роста растений, обладающих способностью с одной стороны тормозить рост сорняков, а с другой – обеспечивать высокую селективность действия гербицидов. При этом особенно важны такие регуляторы роста растений, которые индуцируют устойчивость культурных растений к действию гербицидов, что вместе с применением антидотов позволит получать хорошие урожаи, в том числе и на загрязненных почвах (например, часто упоминаемым в последнее время глифосатом). Известно, что эффективным регулятором роста растений является ряд фитогормонов, обладающих цитокининовой активностью, т.е. стимулирующих деление клеток (цитокинез), что приводит к росту, развитию корневой системы, улучшению метаболизма и дыхания в растениях. В химическом плане к большинству цитокининовых препаратов относятся производные, содержащие две функциональные группы, как правило карбаматную (*фенмедифам, картолины*) и карбамидную (*бисмочевина EDU*). В тоже время практически не исследованы соединения, содержащие в своей молекуле два структурных фрагмента – карбаматный и карбамидный, от сочетания которых можно ожидать более высокую рострегуляторную активность за счет более эффективного связывания таких структур с соответствующими акцептирующими участками («биомишенями») растений. Представленное диссертационное исследование как раз и направлено на синтез таких оригинальных структур и изучение их рострегуляторной активности для высокоурожайного выращивания сельскохозяйственных растений. Наряду с этим, важным является и то, что современные требования к синтезу практически востребованных соединений предполагают мягкие, экономичные и удобные в технологическом отношении синтезы (требования т.н. «зеленой химии»). Поэтому общая задача, поставленная Калистратовой А.В., – разработка удобных и эффективных способов получения новых регуляторов роста растений с антистрессовым механизмом действия и антидотной активностью в ряду замещенных мочевин, карбаматов и их синтетических аналогов, является **актуальной** и имеющей важное **практическое значение**.

Представленная диссертация построена по классической схеме и включает достаточно объемное Введение (4 стр.), где четко обозначены актуальность проблемы, цели работы, объекты исследования, научная новизна и практическая значимость,

сформулирован личный вклад соискателя и ряд других данных, дающих полное представление об области и конкретных направлениях последующих исследований Калистратовой А.В. Далее следует литературный обзор, обсуждение собственных результатов, экспериментальная часть, выводы, приложения и список цитируемой литературы. В целом, для экспериментальных работ, выполненных в области органической химии, такую структуру диссертации можно считать оптимальной.

Литературный обзор достаточно объёмен (40 стр.) и логично посвящен цитокининам, как важному классу растительных гормонов, являющихся регуляторами роста и развития растений, и которые в совокупности с другими гормонами участвуют в фундаментальных биологических процессах. Соискатель интересно описал литературные данные по сигнальным функциям цитокининов (раздел 1.1.) путем связывания их со специфичными рецепторами, что приводит к передаче сигнала внутрь клетки и запуску соответствующих процессов (рисунок 1.4). Особенно убедительно это объяснено на стр. 15, а на стр. 18 (раздел 1.2) представлена схема 1.1, на которой понятно объяснен биохимический синтез цитокининов. Естественным продолжением этого являются главы 1.3 и 1.4, где описан метаболизм цитокининов (рисунок 1.5) и рассмотрена их биологическая активность. Разумно, что самая большая часть литературного обзора посвящена многочисленным синтетическим аналогам цитокининов и, в первую очередь, таковым на основе исходного пуринового ядра, что подробно объяснено на рисунке 1.6. Отметим, что этот фрагмент литературного обзора по своему смыслу наиболее близок к объявленным целям диссертации. Калистратова А.В. правильно сгруппировала литературные данные и четко обозначила как особенности синтеза, так и биохимические аспекты действия исследуемых структур. Можно согласиться с утверждением соискателя, что от аналогов карбаматного типа следует ожидать в перспективе повышенную цитокининовую и другие типы фитоактивности. В целом следует отметить, что литературный обзор написан хорошим научным языком, дает ясное представление об успехах и проблемах в этой области, включает большое количество литературных ссылок (около 150!), удачно иллюстрирован и подготавливает читателя к последующему обсуждению полученных соискателем экспериментальных результатов.

Обсуждение собственных экспериментальных результатов логично начинается с синтеза разнообразных N-арил-N'-алкоксикарбониламиноэтилмочевин с использованием доступных алкилхлорформатов, этилендиамина и арилизоцианатов (раздел 2.1). И с этой задачей соискатель успешно справился, причем следует отметить высокие выходы ряда полученных соединений (например, соединений **13-21**). На мой взгляд, центральным местом обсуждений результатов является синтез аналогов N-арил-N'-

алкоксикарбониламиноэтилмочевин и –карбаматов на основе щавелевой кислоты (раздел 2.2). За внешней простотой представленных синтетических подходов кроются большие синтетические и, главное, практические возможности, благодаря наличию в молекуле соединений карбаматных и оксалатных фрагментов (соединения 49-68), которые также получены с весьма высокими выходами. Небольшой, но оригинальной, представляется глава 2.3, посвященная синтезу хиральных N-арил-O-алкилоксалиламиноэтилкарбаматов, т.к. от оптически активных производных карбаматов действительно можно ожидать высокоселективного действия при взаимодействии с активными центрами ферментов. И эта задача соискателем также была надежно выполнена. В заключение собственно синтетической части работы выполнен синтез ряда O-(N,N-диалкилоксалоамино)этилкарбаматов, содержащих в своем составе важные оксамидный и карбаматный фрагменты, что, как справедливо заметил автор, «позволяет прочнее связываться с биомолекулами». Завершают работу две главы, где проведены подробные экспериментальные исследования рострегуляторной активности ряда N-арил-N'-алкоксикарбониламиноэтилмочевин и производных щавелевой кислоты. Анализируя эти данные можно согласиться с выводом о том, данные биологических испытаний указывают на наличие у синтезированных бифункциональных соединений с разделенными этиленовыми мостиками карбаматными и мочевиными функциональными группами, существенной рострегуляторной активности с противострессовыми свойствами.

В экспериментальной части диссертации (Глава 3) приведены все необходимые данные для синтеза полученных соединений, так что они могут быть надежно воспроизведены. Хотя в экспериментальном плане описанные синтезы представляются достаточно простыми, однако с учетом ожидаемого практического применения, важным достоинством работы являются высокие выходы новых соединений.

В целом работа выполнена на самом высоком экспериментальном уровне с привлечением современных инструментальных методов исследования, например, различных вариантов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C . Выводы логично вытекают из представленных результатов работы, а **автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.**

Рецензируемая работа лишена серьезных недостатков. Тем не менее, можно сделать ряд критических замечаний, не носящих принципиального характера. Так, в литературном обзоре диссертации, на мой взгляд, слишком большое внимание уделяется биохимическому аспекту действия цитокининов (сигнальная функция, биосинтез,

метаболизм, биологическая активность) и заметно меньшее внимание уделяется синтетическим аспектам, фактически это только глава 1.5, тогда как диссертация защищается по специальности именно «Органическая химия». Это несоответствие отражается и в выводах диссертации. Хотелось бы более подробно узнать о каких конкретно «биомишенях» (на стр. 6, 49, 69 и др.) идет речь. В тексте диссертации имеются неудачно написанные предложения: стр. 49 – перед рисунком 2.2; стр. 67 – начало главы 2.3; стр.71 – второе предложение сверху; стр.74 – третье предложение сверху; стр. 78 – последний абзац и в некоторых других местах. В ряде таблиц (например, табл. 2.1 на стр. 53, табл. 2.2 на стр. 66 и др.) говорится о характеристиках и выходах, тогда как на самом деле из характеристик приводится только температура плавления. В экспериментальной части при описании синтеза конкретных соединений желательнее придерживаться рекомендаций ведущих научных журналов (например, Журналов органической и общей химии). Так, в описаниях методик, если загрузки реагентов приведены в граммах, то и выход вещества следует указывать в граммах, а не только в процентах; для впервые синтезированных соединений следует приводить данные элементного анализа и указывая точность до сотых долей; в описаниях спектров ЯМР ^1H следует придерживаться общепринятого сокращения при обозначении мультиплетностей сигналов; в описаниях спектров ЯМР ^{13}C следует указать, какой сигнал принадлежит какому углероду; десятые значения следует отделять точкой, а не запятой и т.п. В тексте диссертации имеются ошибки и опечатки (на стр. 48, 53, 59, 61, 65, 67, 70, 72, 83, 95).

Общий вывод по работе однозначен. Проведенное исследование на тему «Синтез новых регуляторов роста растений антистрессового действия в ряду замещенных мочевины и карбаматов» представляет собой **завершенную научно-квалификационную работу**, где получены новые регуляторы роста растений с антистрессовым механизмом действия, производные замещенных мочевины, карбаматов и их синтетических аналогов. **Практическая значимость** проведенного исследования заключается в том, что обнаружены ранее не описанные в литературе особенности реакционной способности щавелевой кислоты и её эфиров и разработаны препаративные формы регуляторов роста растений на основе комплексов с белковоподобными сополимерами. При этом важно, что простыми и доступными методами получен ряд оптически активных синтетических аналогов известных регуляторов роста растений. **Все исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии.**

Представленная работа на тему «Синтез новых регуляторов роста растений антистрессового действия в ряду замещенных мочевины и карбаматов» по тематике, методам исследования и предложенным новым научным положениям соответствует

паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п.8 «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

Диссертационное исследование по актуальности, новизне и практической значимости **полностью отвечает требованиям пп. 9 - 14** «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842), предъявляемым к квалификационным работам на соискание ученой степени кандидата химических наук, а её автор, Калистратова Антонида Владимировна, **заслуживает присуждения ей учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.**

Официальный оппонент -
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой органической
химии Института биологии и химии
ФГБОУ ВО «Московский педагогический
государственный университет»

09 января 2018 г

Грачев Михаил Константинович

Почтовый адрес: 119991, Москва, Малая Пироговская ул., д.1, стр.1, ГСП-1

Тел.: +7(495) 683-16-07

E-mail: mkgrachev@yandex.ru

